

Artigo de investigação

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aluno

Pedro Miguel Novais Silva da Costa Lima

Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP e HSA/CHP

Orientadora: Dra. Marina Magalhães, HSA/CHP.

Ano letivo: 2013/2014

O artigo original, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, resultou do projeto de investigação desenvolvido no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP) e do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e vai ser submetido para publicação.

A proposta de projeto de investigação subjacente a este trabalho, que se apresenta no final do mesmo, foi elaborada durante o ano letivo 2012/2013 e o projeto foi executado durante o ano letivo 2013/2014, no Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), sob a orientação da Dra. Marina Magalhães, médica neurologista, com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima, responsável pela DIIC.

LISTA DE CONTEÚDOS

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO	6
RESUMO.....	8
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	12
MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	16
Dados sócio-demográficos	16
Dados clínicos	17
DISCUSSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
AGRADECIMENTOS	35
PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	36
Plano científico	37
Introdução.....	38
Objetivos do estudo.....	39
Intervenientes.....	40
Instituições, Departamentos e Serviços.....	40
Equipa de investigação	40
Metodologia.....	43
Revisão da literatura	43
Universo, população e amostra	43
Seleção dos participantes	44
Desenho do estudo	44

Material e métodos.....	44
Plano de trabalho.....	45
Calendarização.....	46
Cronograma global das atividades	46
Indicadores de produção	47
Comunicações orais e posters	47
Trabalhos escritos	47
Referências bibliográficas	48
Questões éticas	50
Plano financeiro.....	52
Orçamento.....	53
Financiamento.....	53
Glossário	54
Abreviaturas, siglas e acrónimos	55
Anexos.....	56
Anexo 1	58
UHDRS, Unified Huntington Disease Rating Scale	58
Anexo 2	62
TMT, Trail Making Test	62
Anexo 3	66
Formulário de recolha de dados	66
Adenda.....	67
Folha de rosto do estudo de investigação.....	70

Pedidos de autorização institucional.....	72
Termos de responsabilidade	73
Termos de autorização local	74
Carta a solicitar dispensa de consentimento informado.....	75

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO

Título: Caracterização clínica dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto.

Autores: Pedro Lima¹, Joana Damásio², Rui Loureiro², Marina Magalhães³.

¹ Aluno do curso Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar na Universidade do Porto (ICBAS-UP).

Telemóvel: (00351) 916159796. Correio electrónico: pedro_lima20@hotmail.com

² Médicos, neurologistas, Serviço de Neurologia do HSA/CHP.

³ Médica, neurologista, assistente hospitalar graduada do Serviço de Neurologia do HSA/CHP; Assistente da disciplina de Neurologia do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/UP.

Telemóvel: (00351) 917594643. Correio electrónico: marinajmmagalhaes@hotmail.com

Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Largo Professor Abel Salazar, 1, 4099-001 PORTO

Título: Caraterização clínica dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto.

Autores: Pedro Lima, Joana Damásio, Rui Loureiro, Marina Magalhães.

RESUMO

Introdução: A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa, autossómica dominante com penetrância completa e fatal, que se manifesta por sintomas cognitivos, psiquiátricos e motores, sendo estes últimos, pelo facto se serem facilmente objectiváveis, usados para marcar o início da doença.

Objetivos: Caraterizar do ponto de vista demográfico, clínico e genotípico os doentes com DH seguidos no Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Metodologia: Foram analisados os dados dos doentes com DH seguidos no CHP e registados no estudo REGISTRY do Euro-HD. Para a avaliação clínica e funcional foi usada a *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS), tendo sido analisada a pontuação total das subescalas “Motora”, “Comportamental”, “Funcional”, “Capacidade Funcional” e “Independência”.

Resultados: A população era constituída por 71 doentes (55% mulheres), 9 dos quais prodrómicos e 3 com início juvenil. A idade mediana dos doentes era de 52 anos e a escolaridade mediana de 4 anos. A população é maioritariamente casada e residente em ambiente rural. Hábitos tabágicos e/ou alcoólicos foram registados em 32% e 15%, respectivamente. Antecedentes de depressão em 64% dos doentes. Os fármacos mais usados eram os anti-coreicos / anti-psicóticos, seguidos dos anti-depressivos. As medianas das idades à data de início dos sintomas e à data do diagnóstico eram de 46 e 52 anos, respetivamente, e a mediana do intervalo de tempo entre ambos era de 4 anos, com uma mediana de tempo de duração da doença de 8 anos. Embora o sintoma inicial mais comum fosse motor, houve tendência em a família e/ou os avaliadores valorizarem os sintomas cognitivos e psiquiátricos mais precocemente que os doentes. Foram observados 9 óbitos, dos quais 6 por infeção e 1 por suicídio. Foi encontrada uma correlação, positiva ou negativa, entre o número de anos de evolução da doença e as pontuações obtidas nas subescalas UHDRS, excepto no caso da subescala comportamental. Também foram encontradas inter-correlações, positivas ou negativas, entre as pontuações obtidas nas várias subescalas UHDRS, exceto entre as subescalas “Comportamental” e “Independência”. O número de repetições CAG era superior a 40 em 94% e correlacionava-se de forma inversa com idade de início dos sintomas. Havia história familiar em

91%, com herança materna em 51% e os casos de herança paterna tinham início de sintomas mais precoce e maior número de cópias CAG.

Conclusão: Os dados demográficos e clínicos da população de DH em estudo são similares aos descritos noutras séries publicadas na literatura. Uma melhor compreensão das características de base da população poderá facilitar a intervenção precoce com o objetivo de retardar ou modificar a progressão da doença.

Palavras-chave: Doença de Huntington; Coreia; CAG; Unified Huntington Disease Rating Scale; Euro-HD; Registry.

Título de cabeçalho: Doença de Huntington.

Title: Clinical characterization of patients with Huntington's disease from the Centro Hospital of Porto.

Authors: Pedro Lima, Joana Damásio, Rui Loureiro, Marina Magalhães.

ABSTRACT

Introduction: Huntington's Disease (HD) is a neurodegenerative, autosomal dominant, fully penetrant and deadly disorder, which manifests as cognitive, psychiatric and motor symptoms, the later being more easily objectifiable and, thus used to identify the symptoms onset.

Objectives: Demographic, clinical and genotypic characterization of the patients with Huntington's Disease followed in the Porto Hospital Centre.

Methodology: Data concerning the patients with HD, followed in the CHP, who were integrated in the REGISTRY study were analyzed. The *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) was used for clinical and functional evaluation, and the total scores of the "motor", "behavioral", "functional", "functional capacity" and "independence" subscales were evaluated.

Results: The population consisted in 71 patients, with a median age of 52 years, being 55% female, 44% retired, 68% married, 47% lived in a rural environment and had a median education of 4 years. Tobacco and/or alcohol consumption was registered in 32% and 15%, respectively, and 64% of patients had history of depression. The most commonly used drugs were anti-chorea / anti-psychotic, followed by anti-depressants. Nine patients were prodromal and 3 were juvenile. The median age by the time of symptoms onset and by the time of diagnosis were 46 and 52 years respectively, being the median time gap between both 4 years, and the median duration of the disease 8 years. Despite the most common symptom being motor, there was a tendency for the family and/or the physician to value cognitive and psychiatric symptoms more precociously. Nine deaths were reported, 6 of which by infection and 1 by suicide. There was a correlation, positive or negative, between the years of disease duration and the total subset scores of the UHDRS, the exception being the "behavioral" subscale. Positive or negative inter-correlations have also been observed between several UHDRS subset scores, the exception being between the "behavioral" and "independence" subscales. The number of CAG repeats was above 40 in 94% and was inversely correlated to the time of symptoms onset. There was family history in 91%, 51% with maternal heritage. The patients with paternal heritage had an earlier symptoms onset and a higher number of CAG repeats.

Conclusion: Demographic and clinical features of the studied HD population are similar to those reported in the literature. A better comprehension on the baseline characteristics would ease the early intervention with the purpose of delaying or modifying the disease progression.

Keywords: Huntington's disease; Chorea; CAG; Unified Huntington Disease Rating Scale; Euro-HD; Registry.

Heading title: Huntington's disease.

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) foi descrita pela primeira vez em 1872 como "coreia hereditária", uma variante mais grave, tardia, progressiva e mortal da "coreia comum" (Huntington G, 1872). Nessa data, George Huntington relevava observações de que esta patologia não ignorava gerações para se voltar a assumir na descendência, habitualmente se manifestava aos 30 a 40 anos, sendo que a partir dessa idade a doença teria uma incidência ocasional, e que os afectados sofriam quase invariavelmente de "loucura" que por sua vez predispunha a suicídio. Descrevia o início da fase sintomática "como qualquer coreia costuma começar", com movimentos espásticos, apesar de um crescente número de grupos musculares voluntários afectados e sem qualquer melhoria clínica independentemente das intervenções realizadas (Huntington G, 1872).

A doença permaneceu como idiopática até que, em 1983, Gusella *e col.* descobriram que a causa residia numa alteração génica do cromossoma 4. (Gusella JF *et al.*, 1983).

Hoje sabemos que a DH é uma doença neurodegenerativa rara, com uma prevalência de 5 a 8 casos por 100.000 habitantes (Orth M *et al.*, 2010), caracterizada por um aumento do número de tripletos CAG (citosina, adenina, guanina), no gene *HTT*, localizado no braço curto do cromossoma 4 (Vaccarino AL *et al.*, 2011). A penetrância desta patologia varia com o número de repetições dos tripletos, sendo completa a partir das 40 cópias (Huntington Study Group, 2012).

As primeiras manifestações da DH surgem geralmente na idade adulta e a evolução é inevitavelmente fatal. A doença manifesta-se por uma tríade de sintomas motores, psiquiátricos e cognitivos, sendo a coreia o mais característico. Com a evolução, o quadro coreico é substituído ou associado a outros sintomas tais como distonia, parkinsonismo e espasticidade. A irritabilidade, perda da capacidade de atenção, perda da memória de trabalho (*working memory*), diminuição da velocidade de processamento e de percepção sensorial e emocional (Ho *et al.* 2003, citado por Papp KV *et al.* 2011) caracterizam a demência associada à DH, e acompanham-se de sintomas psiquiátricos como depressão com ideações suicidas, psicose ou comportamentos agressivos. Estes sintomas têm como consequência uma diminuição da independência dos indivíduos, na medida em que se tornam progressivamente mais dependentes de terceiros para as actividades da vida diária, apresentando desde a incapacidade de gerir dinheiro e fazer transacções, até incapacidade em tratar da própria higiene pessoal.

Embora se relacione o início clínico da DH com o aparecimento dos sintomas motores (Paulsen JS *et al*, 2006; Paulsen J 1999, citado por O'Rourke JJ *et al*, 2011), as alterações cognitivas e comportamentais muitas vezes precedem as manifestações motoras. O aparecimento de sintomas motores torna possível separar doentes de prodrómicos (Harrington DL *et al*, 2012). Entenda-se por prodrómicos os indivíduos com teste genético positivo (número de cópias CAG acima de 36), mas ainda sem sintomas motores significativos (Duyao M *et al*, 1993).

O número de tripletos no alelo expandido é um dos factores que influencia a idade de início da doença, assim como a gravidade e a rapidez da progressão clínica (Paulsen JS *et al*, 2008; Rosenblatt A *et al*, 2012).

Para avaliação clínica dos doentes com DH, é largamente utilizada a escala UHDRS (*Unified Huntington Disease Rating Scale*), que permite uma classificação do grau de gravidade das manifestações motoras, cognitivas e comportamentais, assim como do grau de independência funcional de cada indivíduo (No authors listed, 1996). A escala UHDRS, operacionalizada através do preenchimento de um formulário, baseia-se na avaliação de diversos sintomas motores, desde a coreia nos vários grupos musculares, à distonia e bradicinesia, sendo-lhes é atribuída uma pontuação de 0 a 4, conforme o grau de gravidade. O mesmo é feito para os sintomas psiquiátricos, nos quais se conjuga a pontuação da gravidade com outra pontuação, também de 0 a 4, consoante a frequência em que ocorrem. Já a capacidade funcional é avaliada por um conjunto de 25 actividades do quotidiano às quais são atribuídas os valores “1” ou “0” no caso de o doente manter aptidão ou não para realizar cada uma delas, respetivamente. Para a avaliação motora e comportamental, considera-se que os valores são tanto piores quanto maiores forem enquanto na avaliação cognitiva e funcional acontece o contrário. O resultado final do somatório de todas as variáveis dá um valor que indica a gravidade da DH no indivíduo em questão. A escala UHDRS é usada não só para avaliar a gravidade da DH, mas também para assinalar o início clínico da doença, sendo o aparecimento dos sintomas motores a chave para distinguir indivíduos prodrómicos de indivíduos efetivamente doentes. Uma pontuação superior a 5 na escala motora é o valor de *cut-off* usado para marcar o início da doença e estabelecer o diagnóstico (Stout JC *et al*, 2012).

A Rede Europeia da Doença de Huntington (Euro-HD, *European Huntington Disease Network*), para a qual contribuem 18 países da Europa incluindo Portugal e na qual o Centro Hospitalar do Porto está representado, tem o objectivo de ultrapassar o facto esta patologia ser rara, reunindo casos suficientes para estudar a história natural da doença, e possíveis aplicações de tratamentos que

atrasem, impeçam ou modifiquem a sua progressão e melhorem a qualidade de vida dos doentes (Orth M *et al*; 2011)

Entre os estudos promovidos pela Euro-HD, salienta-se o estudo “REGISTRY – an Observational Study of the European Huntington's Disease Network” (<http://www.euro-hd.net/html/registry>). O “REGISTRY” é um estudo multicêntrico e multi-nacional, observacional e prospetivo, que tem como principais objetivos estudar a história natural da Doença de Huntington e recrutar voluntários para ensaios clínicos. O estudo integra dados demográficos e clínicos, colhidos de forma sistemática e prospetiva, de indivíduos com DH, de indivíduos sem doença portadores da mutação CAG ou em risco de serem portadores da mutação e de indivíduos saudáveis (ex. familiares que não são portadores da mutação), com acesso opcional a amostras biológicas para estudos genéticos (pesquisa da mutação) e de biomarcadores da doença.

O objectivo do presente estudo é caraterizar do ponto de vista demográfico e clínico os doentes com DH seguidos na Consulta de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP), e a sua importância prende-se com a escassez de trabalhos que descrevam as características de base de populações com esta doença em Portugal.

MÉTODOS

O estudo aqui apresentado é um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter observacional e descritivo, de tipo revisão de série de casos. Foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador da Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, tendo sido autorizado pelo Conselho de Administração deste centro hospitalar.

Foram admitidos no presente estudo todos doentes com DH, ou portadores da expansão alélica, seguidos na Consulta de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto e registados na base de dados do estudo REGISTRY do EURO-HD (n=71).

Os dados foram recolhidos da base de dados utilizada no estudo REGISTRY, tendo sido usados os dados da primeira avaliação, e dos registos clínicos hospitalares, tendo-se procedido à sua anonimização.

A análise estatística, descritiva e inferencial, foi realizada com a aplicação informática SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 21. Usou-se o teste de Komolgorov-Smirnov para estudar o tipo de distribuição das diferentes variáveis. Na estatística descritiva, para análise das variáveis quantitativas foram calculadas as médias, desvios padrão, medianas e intervalos interquartis (p25-p75) e para as variáveis qualitativas foi feito o cálculo de frequências. Para verificar correlações entre variáveis foi usado o teste de Spearman, e na comparação de médias da idade de início dos sintomas entre doentes com ascendência materna ou paterna afectadas usaram-se os testes t de Student e o de Mann Whitney. Considerou-se como estatisticamente significativo qualquer valor de p inferior a 0.05.

RESULTADOS

Dados sócio-demográficos

Dos 71 participantes neste estudo, 54.9% eram do sexo feminino e a idade mediana atual era de 52 anos (Tabela I).

A maior parte dos doentes encontrava-se em regime de reforma (43.7%), casados ou em união de facto (67.6%) e residiam em ambiente rural (46.5%) e a escolaridade mediana era de 4 anos.

Tabela I. Dados sócio-demográficos dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Idade (anos) (*) (n=71)	Atual	52 (9-74) [36-63]
Género (**) (n=71)	Masculino	32 (45.1%)
	Feminino	39 (54.9%)
Educação (anos) (*) (n=71)	Escolaridade	4 (0-19) [4-9]
Profissão (**) (n=71)	Activo	25 (35.2%)
	Incapacidade Temporária	2 (2.8%)
	Desempregado	13 (18.3%)
	Reformado	31 (43.7%)
Estado civil (**) (n=71)	Solteiro	17 (23.9%)
	Casado ou união de facto	48 (67.6%)
	Divorciado	5 (7.0%)
	Viúvo	1 (1.4%)
Área de residência (**) (n=71)	Rural	33 (46.5%)
	Aldeia	10 (14.1%)
	Vila	14 (19.7%)
	Cidade	14 (19.7%)

(*) Resultados apresentados na forma de mediana (mínimo – máximo) e intervalo interquartis [P25-P75].

(**) Resultados apresentados na forma de frequências absolutas (nº de casos) e relativas (percentagem de casos).

Dados clínicos

Nesta população existiam 9 pacientes prodrômicos (12.7%) e 3 doentes juvenis (4.2%).

Nos doentes sintomáticos, as medianas das idades à data de início dos sintomas e à data do diagnóstico eram de 46 e 52 anos, respetivamente, e a mediana do intervalo de tempo decorrido entre ambos era de 4 anos, com uma mediana de tempo de duração da doença de 8 anos, pese embora a grande variabilidade entre os casos. (Tabela II).

Sintomas iniciais

A observação dos doentes pelo avaliador (n=59), a inquirição aos próprios (n=51) e aos seus familiares (n=54) quanto ao sintoma inicial revelou que para os 3 grupos, o sintoma que marcou o início da doença foi, mais comumente, motor (50.8%, 62.7% e 54.7%, respetivamente) seguido de sintomas psiquiátricos (47.5%, 35.3% e 43.4%, respetivamente) (Tabela II).

Dos 51 casos passíveis de comparar essa percepção entre o doente e o avaliador ou familiar, em 9 houve discordância (17.6%), com a tendência para maior valorização das alterações psiquiátricas e cognitivas por parte do avaliador/família.

Do mesmo modo, dos 54 casos em que foi possível comparar a percepção da data do aparecimento dos primeiros sintomas, em 10 (18.5%) houve discordância, com a tendência para percepção mais precoce por parte do avaliador/família.

Tabela II. Dados clínicos dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Idade de início dos sintomas (anos) (n=59) (*)		46 (6-66) [37-53]	
Idade ao diagnóstico (anos) (n=60) (*)		52 (6-74) [40-61]	
Intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (anos) (n=58) (*)		4 (0-24) [2-7]	
Duração doença (anos) (n=59) (*)		6 (0-24) [3-12]	
Casos prodrómicos (**)		9 (12.7%)	
Casos juvenis (**)		3 (4.2%)	
Sintoma inicial	Doente (n=51) (**)	Motor	32 (62.7%)
		Psiquiátrico	18 (35.3%)
		Cognitivo	0 (0.0%)
		Outro	1 (2.0%)
	Avaliador (n=59) (**)	Motor	30 (50.8%)
		Psiquiátrico	28 (47.5%)
		Cognitivo	1 (1.7%)
		Outro	0 (0.0%)
	Família (n=53) (**)	Motor	29 (54.7%)
		Psiquiátrico	23 (43.4%)
		Cognitivo	1 (1.9%)
		Outro	0 (0.0%)

(*) Resultados apresentados na forma de mediana (mínimo – máximo) e intervalo interquartis [P25-P75].

(**) Resultados apresentados na forma de frequências absolutas (nº de casos) e relativas (percentagem de casos).

Escala UHDRS

As medianas das pontuações nas subescalas da UHDRS correspondentes às avaliações motora, comportamental, funcional e capacidade funcional foram de 32, 20, 22 e 11, respetivamente, enquanto na escala de independência, a mediana da pontuação obtida foi de 90% (Tabela III).

Tabela III. Resultados da avaliação dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto com a escala UHDRS

Subescala UHDRS	Escala*	Valor obtido**
Total Motor (<i>score</i>) (n=62)	(frequência x gravidade) [0-124]	32 (0-91) [12-47]
Total Comportamental (<i>score</i>) (n=59)	(frequência + gravidade) [0-88]	20 (0-68); [7-30]
Total Funcional (<i>score</i>) (n=61)	[0-25]	22 (0-25); [14-25]
Total Capacidade Funcional (<i>score</i>) (n=62)	[0-13]	11 (0-13); [7-13]
Escala de Independência (%) (n=61)	0-100%	90 (15-100); [73-100]

UHDRS, Unified Huntington Disease Rating Scale

*Dados apresentados na forma de mínimo – máximo. **Dados apresentados na forma de mediana (mínimo - máximo) e intervalo interquartis [P25-P75].

De uma forma geral, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre as pontuações obtidas nas subescalas da UHDRS, observando-se uma correlação direta entre a pontuação total obtida nas subescalas “Motora” e “Comportamental” (Figura 1, gráfico A) ($p=0.043$) e uma correlação inversa entre a pontuação total obtida na escala “Motora” e as obtidas nas subescalas “Funcional” e “Capacidade funcional” (Figura 1, gráficos B e C), bem como com a obtida na subescala de “Independência” (Figura 1, gráfico D) ($p<0.01$ em todos os casos).

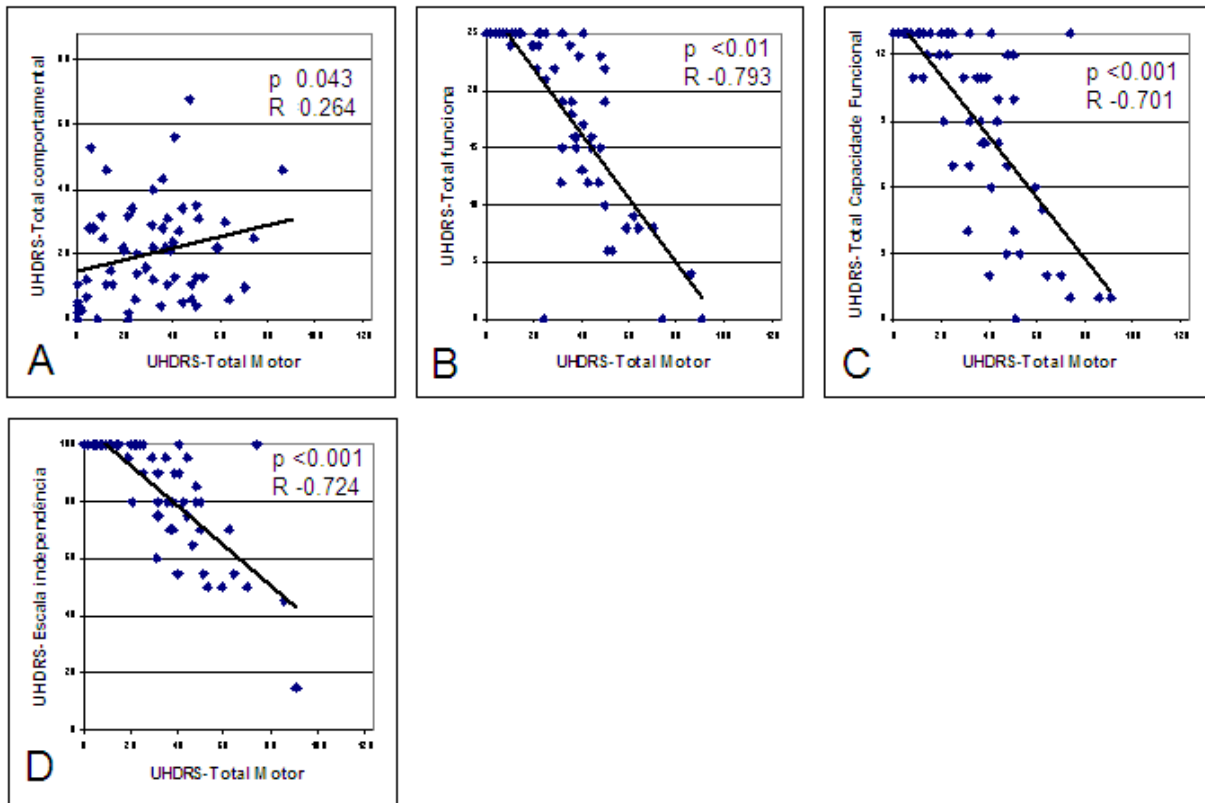


Figura 1. Intercorrelações entre as pontuações obtidas nas subescalas UHDRS na população de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Subdividindo arbitrariamente os doentes em 3 grupos de acordo com o tempo de duração da doença, constatou-se um aumento progressivo da pontuação total obtida na subescala “Motora” e uma diminuição progressiva da pontuação obtida nas subescalas “Funcional” e “Capacidade Funcional”; pelo contrário, a pontuação obtida na subescala “Comportamental” não permite sugerir se existe progressão dos sintomas psiquiátricos entre as fases precoces e avançadas da doença.

Tabela IV. Dados da avaliação clínica dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto, consoante a duração da doença.

Duração da doença	UHDS Motor	UHDS Comportamental	UHDS Funcional	UHDS Capacidade Funcional	Escala de Independência
Precoce (< 5 anos)	24 [12-40] (n=21)	21 [11-30] (n=20)	25 [19 - 25] (n=21)	12 [11-13] (n=21)	100 [90-100] (n=21)
Média (5-10 anos)	36 [23-47] (n=15)	22 [6-31] (n=15)	19 [13 - 24] (n=15)	9 [4-13] (n=15)	80 [65-100] (n=15)
Avançada (≥10 anos)	50 [25-70] (n=15)	25 [12-34] (n=13)	15 [8-22] (n=15)	7 [3-12] (n=16)	80 [55-90] (n=15)

UHDS, Unified Huntington Disease Rating Scale

Resultados apresentados na forma de média ± desvio-padrão; mediana (mínimo - máximo) e intervalo interquartis [P25-P75].

Explorando melhor a relação entre o tempo de evolução da doença e as subescalas UHDRS, verificou-se uma correlação positiva com pontuação total obtida na subescala “Motora” (Figura 2, gráfico A) ($p < 0.01$) e uma correlação negativa com as pontuações obtidas nas subescalas “Funcional” e “Capacidade Funcional” e “Independência” (Figura 2, gráficos C, D e E) ($p < 0.01$, 0.002 e 0.005, respetivamente), confirmando-se a ausência de correlação com a pontuação obtida na subescala “Comportamental” (Figura 2, gráfico B).

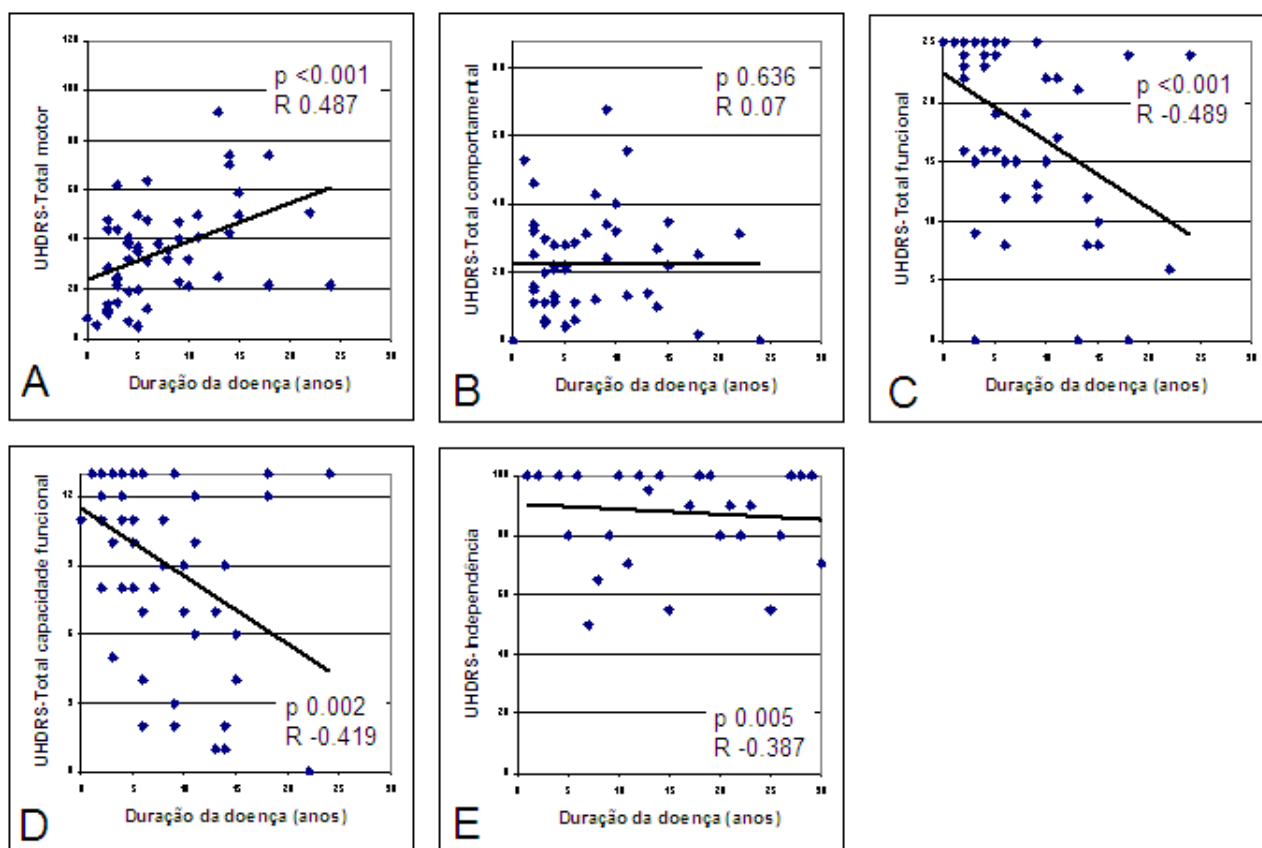


Figura 2. Correlações entre o tempo de duração da doença e as pontuações obtidas nas subescalas UHDRS na população de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Transmissão familiar

Obtiveram-se os dados da transmissão familiar de 70 dos 71 doentes, dos quais 51.4% tinham história de transmissão materna e 40.0% de transmissão paterna (Tabela V).

Tabela V. Distribuição dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto, de acordo com transmissão familiar

	Herança	Nº de casos (%)
História de transmissão familiar (n=70)	Herança materna	36 (51.4%)
	Herança paterna	28 (40.0%)
	Herança desconhecida	2 (2.9%)
	Nenhuma herança	4 (5.7%)

Foram analisadas as diferenças entre a idade de início dos sintomas, número de repetições CAG, e resultados no UHDRS Total Motor nos doentes com ascendência materna ou paterna afectada. (Tabela VI). Constatou-se que doentes com herança paterna tinham uma idade de início de sintomas mais precoce e um número superior de cópias CAG, quando comparados com os doentes com herança materna (t-test com $p < 0.01$; teste de Mann Whitney com $p = 0.023$, respectivamente). Não se verificou diferença significativa na *performance* motora (t-test com $p = 0.396$).

Foi encontrada uma correlação positiva entre a idade de aparecimento dos sintomas nos doentes e nos respetivos familiares afetados ($p < 0.01$; $R = 0.203$).

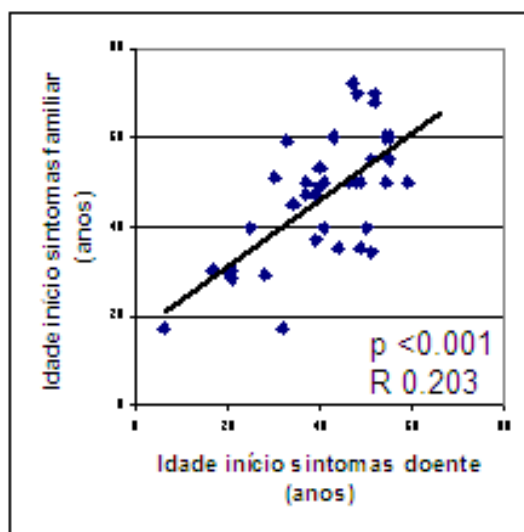


Figura 3. Correlação entre a idade de aparecimento dos sintomas nos doentes e nos familiares afetados na população de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Tabela VI. Dados clínicos de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto de acordo com transmissão materna ou paterna

Transmissão familiar	Idade de início dos sintomas (anos) *	Número de tripletos CAG **	UHDRS Total Motor *
Herança materna	48 ± 9	42 (41 - 43)	33 ± 25
Herança paterna	38 ± 13	43 (42 - 46)	28 ± 20

* Dados apresentados na forma de média ± desvio-padrão

** Dados apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil (P25 - P75)

Mortalidade

Foram observados 9 óbitos nesta população, 6 dos quais (66.7%) foram devido a complicações infecciosas, nomeadamente pulmonares, 1 dos quais com neoplasia pulmonar associada, e 1 caso (11.1%) por suicídio (Tabela VII). O suicídio deu-se em um homem com 47 anos, com antecedentes de depressão e não medicado com anti-depressivos, Outros dados de avaliação clínica deste doente não se encontravam disponíveis.

Tabela VII. Dados clínicos de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto falecidos

Causa de morte (*)	Infeção*†	6 (66.7%)
	Cancro†	1 (11.1%)
	Suicídio	1 (11.1%)
	Morte súbita	1 (11.1%)
	Desconhecida	1 (5.7%)
UHDRS (score) (**)	Total motor (n=3)	59 (51-74) [55-67]
	Total comportamental (n=2)	27 (22-31) [24-29]
	Total funcional (n=2)	7 (6-8) [7-8]
	Total capacidade funcional (n=3)	1 (0-6) [1-4]
UHDRS (%) (**)	Escala de independência (n=3)	53 (50-55) [51-54]
Antecedentes psiquiátricos (*) (n=5)	Depressão	2 (22.2%)
	Comportamento obsessivo compulsivo	1 (11.1%)
	Psicose	0 (0.0%)
	Ideação suicida	1 (11.1%)
	Tentativa de suicídio	1 (11.1%)
	Nenhum	1 (11.1%)

*Resultados apresentados na forma de frequências absolutas (nº de casos) e relativas (percentagem de casos).

**Resultados apresentados na forma de mediana (mínimo – máximo) e intervalo interquartil [P25-P75].

* 5 Doentes falecidos com pneumonia † 1 Doente falecido com cancro do pulmão + pneumonia

Distribuição genotípica

Foram obtidos os resultados da genotipagem de 67 dos participantes, os quais revelaram que 94% apresentavam um alelo com mais de 40 cópias, enquanto apenas 4 doentes (6%) apresentavam, no maior alelo, expansões CAG em níveis associados a penetrância reduzida (36 a 39 cópias) (Tabela VIII). Destes 4 doentes, 3 eram portadores assintomáticos à data do diagnóstico; o 4º doente tinha tido início dos sintomas aos 48 anos, tendo o diagnóstico sido feito aos 57 anos.

Tabela VIII. Distribuição do número de repetições CAG dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto (n=67)

Número de repetições CAG	Nº de casos (%)
0 – 35	0 (0%)
36 – 39	4 (6%)
>40	63 (94%)

A mediana na distribuição do tamanho do alelo maior situava-se nas 42 cópias de CAG (intervalo interquartil entre as 41 e as 44 cópias). Já o alelo menor apresentava uma mediana de 18 repetições (intervalo interquartil entre as 17 e as 22 cópias).

Foi obtida uma associação negativa entre o número de repetições CAG e a idade de início dos sintomas (correlação de Spearman -0.537; $p < 0.01$) usando os dados de 55 dos casos passíveis de avaliação (Figura 4). Tendo em conta a diferença entre o número de repetições de CAG entre os 3 indivíduos juvenis e o resto da população, procedeu-se à exclusão destes casos considerando-os como "outliers"; nestas circunstâncias, a mesma relação adquiriu um valor de -0.481 ($p < 0.01$).

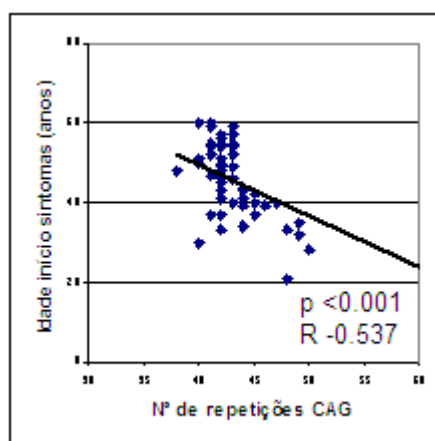


Figura 4. Correlação entre o número de repetições CAG e a idade de aparecimento dos sintomas na população de doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Antecedentes

Foi possível obter dados sobre o historial de hábitos de 66 doentes (Tabela IX). Destes, 7 (10.6%) eram ex-alcoólicos enquanto 3 (4.5%) ainda abusavam desta substância à data da primeira avaliação. Cinquenta e seis doentes (84.8%) referiram nunca ter tido história passada de abuso de álcool.

A maioria dos participantes (97%) negou qualquer contacto com drogas lícitas ou ilícitas.

Relativamente a hábitos tabágicos, 68.2% dos doentes negaram o contacto com tabaco em qualquer altura da sua vida, 15 (22.7%) eram fumadores activos à data da primeira avaliação enquanto os restantes 6 (9.1%) eram ex-fumadores.

Quanto a antecedentes psiquiátricos, foi possível obter dados de 56 doentes, 36 dos quais (64.3%) referiram ter ou já ter tido depressão. Para além disso, 19.6% tinham antecedentes de ideação suicida, e 5.4% já tinham tentado o suicídio.

Nos 57 doentes em que a informação sobre a medicação estava disponível, os grupos de fármacos mais usados eram os fármacos anti-coreicos (66.7%), muitos dos quais enquadráveis na classe dos anti-psicóticos (59.6%), seguidos dos anti-depressivos (49.1%) e dos ansiolíticos (33.3%). Entre os 28 participantes medicados para a depressão, 9 tomavam múltiplos fármacos.

Tabela IX. Antecedentes patológicos e hábitos medicamentosos dos doentes com Doença de Huntington do Centro Hospitalar do Porto

Antecedentes psiquiátricos (n=56)	Depressão	36 (64.3%)
	Comportamento obsessivo compulsivo	17 (30.4%)
	Psicose	3 (5.4%)
	Ideação suicida	11 (19.6%)
	Tentativa de suicídio	3 (5.4%)
	Nenhum	17 (30.4%)
Outros antecedentes (n=66)	Traumatismo / doença neonatal	3 (4.5%)
	Doença na infância	2 (3.0%)
	Doença na adolescência	3 (7.6%)
	Doença na idade adulta	11 (16.7%)
	Anestesia geral	26 (39.4%)
	Abuso de álcool	10 (15.2%)
	Consumo de drogas ilícitas	2 (3.0%)
	Hábitos tabágicos	21 (31.8%)
Medicação (n=57)	Nenhum	16 (24.2%)
	Anti-coreicos	38 (66.7%)
	Anti-psicóticos (neuroléticos)	34 (59.6%)
	Anti-depressivos*	28 (49.1%)
	Ansiolíticos	19 (33.3%)

Abreviaturas: CHP, Centro Hospitalar do Porto.

Resultados apresentados na forma de frequências absolutas (nº de casos) e relativas (percentagem de casos).

*Dentro do valor respeitante à quantidade de doentes sob anti-depressivos, 26.8% recorriam a um fármaco e 12.7% recorriam a vários.

DISCUSSÃO

Neste trabalho descrevemos várias características sócio-demográficas e clínicas de *baseline* da população de doentes com Doença de Huntington do CHP, e embora fossem esperadas algumas diferenças comparando com projectos multicêntricos, algumas são de especial relevo.

Comparativamente com outros estudos como o COHORT (Huntington Study Group, 2012), a população de indivíduos com Doença de Huntington do CHP tem menos anos de educação ou formação, sendo que a maioria completou apenas o 1º ciclo, enquanto que no estudo referido, 89.4% teria completado o ensino secundário. Esta situação talvez possa ser atribuída por um lado, ao facto de a população do presente trabalho ser maioritariamente rural e, por outro, a população do estudo pertencer a uma faixa etária em que o 1º ciclo era a escolaridade obrigatória. De acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), apenas 64.1% dos residentes em Portugal Continental apresentam escolaridade do nível de ensino básico (www.ine.pt). Tendo em conta que a educação foi descrita como um modificador ambiental protetor na progressão da doença, teoricamente haveria uma maior tendência para os doentes da população do presente estudo apresentarem evoluções mais severas e/ou precoces (López-Sendón JL *et al*, 2011). De facto, um trabalho publicado pelo grupo Euro-HD em que foi avaliado o impacto da educação na idade de início e na severidade das manifestações clínicas de 891 doentes com DH registados no REGISTRY revelou que, após correção para a idade e para o número de repetições CAG, os doentes com mais anos de educação tinham uma idade mais precoce de início das manifestações da doença, mas exibiam *scores* motores, cognitivos, comportamentais e de capacidade funcional menos severos do que aqueles com menos anos de educação (López-Sendón JL *et al*, 2011). Os autores postularam que isso possa contribuir para um reconhecimento mais precoce dos sintomas.

Estudos anteriores indicam que a maioria dos indivíduos portadores da mutação da Doença de Huntington têm algum tipo de alteração psico-patológica ao longo da sua vida, mas a prevalência de sintomas específicos é muito variável devido a diversidade das populações com DH estudadas, nomeadamente no que respeita aos estadios da doença e a diferenças nos métodos de avaliação (van Duijn E *et al*, 2014). Uma análise recentemente publicada pelo grupo Euro-HD, de 1.993 portadores da mutação DH participantes do estudo REGISTRY, em que a subescala de comportamento da escala UHDRS foi usada para examinar a prevalência e correlatos de cinco características neuropsiquiátricas mostrou que estas manifestações são altamente prevalentes na DH, sendo a apatia o sintoma mais frequente (van Duijn E *et al*, 2014): 28.1% dos participantes apresentavam manifestações moderadas a graves de apatia, 12.8% de depressão e 13.9% de irritabilidade /

agressividade, e 13.2 % apresentavam comportamentos obsessivos / compulsivos, sendo rara a ocorrência de sintomas psicóticos (1.2%). Evidenciou ainda que apenas cerca de metade dos participantes com depressão moderada a grave tomavam anti-depressivos, sugerindo subtratamento da depressão e ainda que a apatia, os comportamentos obsessivos / compulsivos e a irritabilidade / agressividade se correlacionavam inversamente com o *score* total da capacidade funcional.

Os antecedentes de ideação ou tentativa de suicídio, embora mais baixos do que em alguns outros estudos, são maiores do que o relatado na população portuguesa em geral, já que a taxa de mortalidade por suicídio em Portugal é de 10.1 por 100.000 habitantes, segundo os dados do INE (www.ine.pt). São factores de risco para suicídio a depressão, abuso de álcool ou outras substâncias, atitudes de impulsividade, entre outros. A degradação funcional é também um factor de risco para suicídio, talvez pelo facto de os doentes com DH se defrontarem com situações que refletem as limitações que vão adquirindo como a perda do emprego ou da capacidade de conduzir (Wetzel HH *et al*, 2011).

Um estudo previamente publicado, em que foram avaliados 2106 indivíduos portadores da mutação DH participantes no REGISTRY, revelou que, na primeira avaliação, 8.0% tinham ideação suicida, avaliada pela subescala comportamental da escala UHDRS (Hubers AA *et al*, 2013). O mesmo estudo mostrou que a duração da doença, a ansiedade, a agressividade, uma tentativa anterior de suicídio e um humor deprimido se correlacionavam de forma independente com a ideação suicida na linha de base e que, longitudinalmente, a presença de um humor depressivo e uso de benzodiazepinas no início do estudo eram preditores independentes de ideação suicida. Estes dados alertam para a necessidade de vigiar estes doentes, tomando as medidas adequadas para a prevenção do suicídio.

Verificamos também que uma percentagem relevante dos doentes tende a valorizar os seus sintomas num momento mais tardio do que aquele que a família relata ou que o médico interpreta, e a valorizar os sintomas motores em detrimento das alterações cognitivas e psiquiátricas. Esta diferença na perceção clínica entre avaliadores ou família, por um lado, e os doentes, por outro, pode ser consequência da perda de *insight* subjacente à deterioração cognitiva. No entanto, talvez a percentagem de casos discordantes fosse maior ultrapassando a subjectividade inerente aos sintomas mentais, o que reflete uma das razões pelas quais o diagnóstico do início da fase sintomática da DH se baseia, na actualidade, preferencialmente em *scores* motores. O facto de encontrarmos disfunção cognitiva em primeiras avaliações de doentes pode levar-nos a inferir que a disfunção cognitiva pode ocorrer nas primeiras etapas da doença, podendo preceder a clínica motora

em até uma década (Wetzel HH *et al*, 2011). Tal foi também verificado no estudo COHORT, que reportou piores desempenhos cognitivos em doentes prodrómicos (sem clínica motora) comparando com pessoas sem DH (Huntington Study Group, 2012). Daí a importância de se identificarem ferramentas específicas, para deteção de pacientes com DH, ainda sem sintomas motores, candidatos a intervenção precoce (Paulsen JS *et al*, 2006).

A média do número de repetições de tripletos CAG assume valores semelhantes a outros trabalhos, tendo sido possível observar uma associação linear negativa entre o tamanho do maior alelo e a idade de início dos sintomas. No entanto, estudos publicados afirmam que a carga de tripletos CAG responde por até 70% na variação da idade de início dos sintomas (Rosenblaat A *et al*, 2012), sendo que fatores ambientais também adquirem alguma importância neste ponto. De facto, foi descrito pelo menos um caso de gémeos monozigóticos com uma diferença na idade de início da doença de 7 anos (Friedman JH *et al*, 2003). Segundo as mesmas fontes, o número de repetições é responsável, não só pelo início, mas como pela progressão da doença (Rosenblaat A *et al*, 2012) e pela diminuição do volume dos núcleos da base (Henley SM *et al*, 2009), o que explica o facto de doentes com grandes expansões alélicas desenvolverem sintomas mais graves mais precocemente que doentes com alelos menores e maior tempo de evolução da doença.

Finalmente, constatamos que a ascendência materna ou paterna tem influência na evolução clínica, sendo que a hereditariedade paterna acarreta, de modo estatisticamente significativo, um maior tamanho alélico e, por conseguinte, uma idade mais precoce de início dos sintomas comparados com doentes cuja transmissão proveio da mãe. Outros estudos suportam e tentam explicar este fenómeno (MacDonald ME *et al*, 1993; Ahmad NA *et al*, 2011), sugerindo que no testículo, a gametogénese é responsável pela instabilidade das repetições trinucleotídicas e acrescentam que quanto maior o tamanho alélico de um homem com DH, em tecido somático, maior a variação das cópias CAG no esperma. (MacDonald ME *et al*, 1993).

Como estudo de caracterização, são apresentados dados que retratam o perfil demográfico e clínico dos doentes portugueses com Doença de Huntington, que são comparáveis a variadas descrições presentes na literatura. Espera-se que este trabalho possa ser útil para criar oportunidades de análise aprofundada da população portuguesa com esta doença, assim como facilitar o desenvolvimento de ensaios clínicos envolvendo a mesma população, contribuindo assim para um melhor conhecimento da Doença de Huntington.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aziz NA, van Belzen MJ, Coops ID, Belfroid RD, Roos RA; Parent-of-origin differences of mutant HTT CAG repeat instability in Huntington's disease. *Eur J Med Genet.* 2011;54(4):e413-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.04.002. PMID: 21540131
- Duyao M, Ambrose C, Myers E, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, Folstein S, Ross C, Franz M, Abbott M, *et al.* Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4(4): 387-392. PMID: 8401587
- Friedman JH, Trieschmann ME, Myers RH, Fernandez HH. Monozygotic twins discordant for Huntington disease after 7 years. *Arch Neurol.* 2005;62(6):995-7. PMID: 15956172
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, *et al.* A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature.* 1983;306(5940):234-8. PMID: 6316146
- Harrington DL, Smith MM, Zhang Y, Carlozzi NE, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(6):612-9. doi: 10.1136/jnnp-2011-301732. PMID: 22451099
- Henley SM, Wild EJ, Hobbs NZ, Scahill RI, Ridgway GR, Macmanus DG, Barker RA, Fox NC, Tabrizi SJ. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol.* 2009;256(2):203-12. doi: 10.1007/s00415-009-0052-x. PMID: 19266143
- Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, van der Mast RC, Giltay EJ; REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord.* 2013;151(1):248-58. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.001. PMID: 23876196.
- Huntington G; On Chorea. *The Medical and Surgical Reporter: A Weekly Journal*; Philadelphia S.W. Butler, vol.26, no.15, 1872; pp. 317-321

Huntington Study Group COHORT Investigators, Dorsey E. Characterization of a large group of individuals with huntington disease and their relatives enrolled in the COHORT study. PLoS One. 2012;7(2):e29522. doi: 10.1371/journal.pone.0029522. PMID: 22359536

Instituto Nacional de Estatística. Taxa de escolaridade do nível de ensino básico (Série 2011 - %) por Local de residência (NUTS - 2001); Anual – INE, Inquérito ao Emprego. Disponível em: http://www.ine.pt/bddXplorer/htdocs/minfo.jsp?var_cd=0006419&lingua=PT Consultado em 29 de Maio de 2014.

Instituto Nacional de Estatística. Taxa de mortalidade por lesões autoprovocadas intencionalmente (suicídio) por 100 000 habitantes (N.º) por Local de residência (NUTS - 2002), Sexo e Grupo etário; Anual – INE, Óbitos por Causas de Morte. Disponível em: http://www.ine.pt/bddXplorer/htdocs/minfo.jsp?var_cd=0005042&lingua=PT Consultado em 29 de Maio de 2014.

López-Sendón JL, Royuela A, Trigo P, Orth M, Lange H, Reilmann R, Keylock J, Rickards H, Piacentini S, Squitieri F, Landwehrmeyer B, Witjes-Ane MN, Jurgens CK, Roos RA, Abaira V, de Yébenes JG; European HD Network. What is the impact of education on Huntington's disease? Mov Disord. 2011;26(8):1489-95. doi: 10.1002/mds.23385. PMID: 21432905

MacDonald ME, Barnes G, Srinidhi J, Duyao MP, Ambrose CM, Myers RH, Gray J, Conneally PM, Young A, Penney J, et al. Gametic but not somatic instability of CAG repeat length in Huntington's disease. J Med Genet 1993;30(12): 982-986. PMID: 8133508

No authors listed. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Mov Disord. 1996;11(2):136-42. PMID: 8684382

O'Rourke JJ, Beglinger LJ, Smith MM, Mills J, Moser DJ, Rowe KC, Langbehn DR, Duff K, Stout JC, Harrington DL, Carlozzi N and Paulsen JS. The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease progression to test performance. J Clin Exp Neuropsychol 2011;33(5): 567-579. PMID: 21302170

Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett SB, Craufurd D, Ho AK, Wild E, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer GB; Investigators of the European Huntington's Disease Network.. Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. PLoS Curr. 2010, Version 2, Sep 28 [revised 2011 Apr 13];2:RRN1184. doi: 10.1371/currents.RRN1184. PMID: 20890398

Orth M; European Huntington's Disease Network, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett S, Wild EJ, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer GB. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1409-12. doi: 10.1136/jnnp.2010.209668. PMID: 21097549

Papp KV, Kaplan RF, Snyder PJ. Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: a review. *Brain Cogn* 2011;77(2): 280-291. PMID: 21889251

Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, Guttman M, Nance M, Kiebertz K, Oakes D, Shoulson I, Kayson E, Johnson S, Penziner E; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Arch Neurol*. 2006;63(6):883-90. PMID: 16769871

Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MacDonald M, Beglinger LJ, Duff K, Kayson E, Biglan K, Shoulson I, Oakes D, Hayden M; Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(8): 874-880. PMID: 18096682

Rosenblatt A, Kumar BV, Mo A, Welsh CS, Margolis RL, Ross CA. Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Mov Disord* 2012;27(2): 272-276. doi: 10.1002/mds.24024. PMID: 22173986

Stout JC, Jones R, Labuschagne I, O'Regan AM, Say MJ, Dumas EM, Queller S, Justo D, Santos RD, Coleman A, Hart EP, Dürr A, Leavitt BR, Roos RA, Langbehn DR, Tabrizi SJ, Frost C. Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(7): 687-694. PMID: 22566599

Vaccarino AL, Anderson K, Borowsky B, Duff K, Giuliano J, Guttman M, Ho AK, Orth M, Paulsen JS, Sills T, van Kammen DP, Evans KR; PREDICT-HD and REGISTRY Investigators Coordinators; An item response analysis of the motor and behavioral subscales of the unified Huntington's disease rating scale in huntington disease gene expansion carriers. *Mov Disord*. 2011;26(5):877-84. doi: 10.1002/mds.23574. PMID: 21370269

van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, Anderson KE, van Walsem MR, van der Mast RC, Orth M, Landwehrmeyer GB; the European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working Group. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's

disease cohort (REGISTRY). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 May 14. pii: jnnp-2013-307343. doi: 10.1136/jnnp-2013-307343. PMID: 24828898

Wetzel HH, Gehl CR, Dellefave-Castillo L, Schiffman JF, Shannon KM, Paulsen JS; Huntington Study Group. Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. Psychiatry Res. 2011;188(3):372-6. doi: 10.1016/j.psychres.2011.05.006. PMID: 21605914

AGRADECIMENTOS

À Doutora Sara Cavaco e à Dr^a Joana Fernandes, neuropsicólogas, pela sua contribuição na aquisição de dados.

À Dr^a Isabel Fonseca pelo seu apoio técnico na análise estatística.

À Dr^a Margarida Lima por todo o apoio pessoal e profissional em todo o percurso da realização deste trabalho.

PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Plano científico

Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa, monogénica, autossómica dominante devida a uma mutação do gene *htt* no cromossoma 4, caracterizada por um aumento do número de tripletos CAG (Vacarino *et al*, 2011). Esta mutação associa-se ao desenvolvimento de sintomas motores e neuropsiquiátricos na idade adulta, sendo a coreia o sintoma mais característico. A coreia inicialmente é localizada, passa depois progressivamente a atingir múltiplos grupos musculares, acabando por afetar a marcha. Com a evolução da doença, o quadro coreico é substituído ou associado a outros sintomas tais como distonia, parkinsonismo e espasticidade. A irritabilidade, perda da capacidade de atenção, perda da memória de trabalho (“working memory”), diminuição da velocidade de processamento e de percepção sensorial e emocional (Ho *et al*. 2003, citado por Papp, Kaplan *et al*. 2011) caracterizam a demência associada à doença de Huntington, e acompanham-se de sintomas psiquiátricos como depressão com intenções suicidas, psicose ou comportamentos agressivos. Estes sintomas têm como consequência uma diminuição da independência dos indivíduos, na medida em que se tornam cada vez menos incapazes de realizar as actividades de vida diárias, desde a incapacidade de gerir dinheiro e fazer transacções até à incapacidade em tratar da própria higiene pessoal.

Embora se relacione o início clínico da DH com o aparecimento dos sintomas motores (Paulsen JS *et al*, 2006; Paulsen J 1999, citado por O'Rourke JJ *et al*, 2011) as alterações cognitivas e comportamentais muitas vezes precedem a doença motora, sendo deste modo possível separar os doentes dos indivíduos prodrómicos (Harrington DL *et al*, 2012). Entenda-se por prodrómicos os indivíduos com teste genético positivo (número de repeats CAG acima de 36 (Duyao M *et al*, 1993), mas ainda sem sintomas motores significativos.

O número de tripletos no alelo expandido é um dos factores que determina a variância na idade de início da doença (Paulsen JS *et al*, 2008; Rosenblatt A *et al*, 2012) e pode ser usado para prever o prognóstico individual de cada indivíduo (Rosenblatt A *et al*, 2012).

Dado que a penetrância da DH é de praticamente 100% torna-se importante criar ferramentas sensíveis para descobrir alterações subtis no indivíduo prodrómico, de modo identificar os portadores em risco próximo de desenvolverem sintomas motores para tentar estudar e atrasar a progressão da doença (Paulsen JS *et al*, 2006).

Para avaliação clínica dos doentes com DH, é largamente utilizada a Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS), permitindo uma classificação do grau de gravidade das manifestações

motoras, cognitivas e comportamentais, assim como do grau de independência funcional de cada indivíduo (Vaccarino *et al*, 2011). O UHDRS (Anexo 1) baseia-se num formulário, discriminando as várias manifestações atribuindo-lhes valores tanto maiores quanto maior a sua gravidade. Estes valores variam entre as diferentes manifestações. O resultado final do somatório de todas as variáveis dá um valor que indica a gravidade da DH do indivíduo em questão. Esta escala é usada não só para meramente avaliar a severidade da DH, mas também para a diagnosticar, sendo o aparecimento dos sintomas motores a chave para distinguir indivíduos prodrómicos de indivíduos efectivamente doentes. Uma escala motora do UHDRS > 5 é o cut-off usado para o diagnóstico (Stout JC *et al*, 2012).

O Trail Making Test (TMT) é uma prova de medida da capacidade funcional cognitivo-motora, que se divide em duas partes (Anexo 2). Na parte “A” o doente tem de ligar rápida e sequencialmente círculos numerados, e na parte B ligar alternadamente números e letras. Os resultados do teste baseiam-se no tempo necessário para cada indivíduo terminar ambas as partes, assim como no número de erros cometidos. A parte “A” avalia essencialmente capacidades visuo-percetuais e a parte “B” avalia a função executiva. Podem ser usados os resultados das partes isoladamente ou *scores* construídos a partir dos resultados das duas partes, pensa-se que estes últimos aumentam a sensibilidade do teste e diminuem a probabilidade confundidora de fatores não cognitivos como a depressão (O'Rourke JJ *et al*, 2011). Os *scores* do TMT correlacionam-se ainda com a velocidade psicomotora e inteligência geral. Na DH, o TMT avalia a função cognitiva conseguindo separar indivíduos prodrómicos de saudáveis e ainda determinar a proximidade ao início da doença entre os prodrómicos (O'Rourke JJ *et al*, 2011).

Este estudo tem como principal objetivo caracterizar do ponto de vista demográfico e clínico os doentes com DH seguidos na consulta de neurologia do Centro Hospitalar do Porto.

Objetivos do estudo

O objectivo principal deste estudo será a caracterização demográfica e clínica da população com Doença de Huntington do CHP.

Caso seja viável na execução do projecto, ter-se-á como objectivo secundário a caracterização neuropsicológica da mesma população e a verificação da correlação entre os *scores* do TMT e a variação da capacidade funcional (TFC) da UHDRS.

Intervenientes

Instituições, Departamentos e Serviços

- Centro Hospitalar do Porto (CHP)
 - Hospital de Santo António (HSA)
 - Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos (DDSNOS)
 - Serviço de Neurologia

Equipa de investigação

Constituição

Aluno

- Pedro Lima: aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP.

Orientadores do projeto

- Marina Magalhães: médica, neurologista, assistente hospitalar graduada do Serviço de Neurologia do HSA/CHP; assistente da disciplina de Neurologia do MIM do ICBAS/UP (Orientador).
- Sara Cavaco: neuropsicóloga, técnica superior de saúde; Serviço de Neurologia e Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano do HSA/CHP; Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB) da Universidade do Porto (Co-orientadora).

Supervisor da DIIC

- Margarida Lima: médica, imunohemoterapeuta, assistente hospitalar graduada do Serviço de Hematologia Clínica HSA/CHP; professora auxiliar convidada do ICBAS/UP; regente da DIIC.

Outros investigadores

- Joana Fernandes, psicóloga, neuropsicóloga, Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano, HSA/CHP.
- Joana Damásio, médica, neurologista, assistente hospitalar graduada, Serviço de Neurologia do HSA/CHP.
- Rui Loureiro, médico, Interno de Neurologia, Serviço de Neurologia do HSA/CHP.

Funções e responsabilidades

- A concepção e elaboração da proposta e a execução do projecto são da responsabilidade do aluno;
- As orientadoras acompanharão a aluno na elaboração de proposta, na execução do projecto e na análise e interpretação dos resultados;
- A regente da DIIC supervisionará todas as fases do projecto, desde a sua concepção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados;
- Os restantes investigadores colaborarão em aspectos específicos do projecto, conforme descrito mais adiante.

Tempo dedicado ao projeto

Nome e apelido	Função	% Tempo dedicado ao projeto	Nº meses	Pessoas*mês
Pedro Lima	Aluno	10,0	22	2,20
Marina Magalhães	Orientadora	2,5	22	0,55
Sara Cavaco	Co-orientadora	2,5	22	0,55
Margarida Lima	Supervisora	2,5	22	0,55
Joana Fernandes	Investigadora	1,0	22	0,22
Joana Damásio	Investigadora	1,0	22	0,22
Rui Loureiro	Investigador	1,0	22	0,22
TOTAL				4,51

Condições e motivação para a realização do estudo

Capacidades instaladas e recursos disponíveis

No HSA/CHP existe grupo dedicado ao estudo da DH. A colaboração já existente entre os Serviço de Neurologia e o Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano facilita a cooperação no âmbito deste projeto de investigação, já que em conjunto dispõem de infra-estruturas adequadas e de pessoal de saúde especializado (neurologistas e neuropsicólogos) para a avaliação clínica e neuropsicológica destes doentes.

Mérito da equipa de investigação

O grupo faz parte da European Huntington's Disease Network (Euro-HD ou EHDN), uma rede europeia de profissionais que prestam cuidados de saúde a doentes com DH, e de doentes com DH, que colaboram na organização e implementação de programas de investigação em DH, e para melhorar a prestação de cuidados de saúde a estes doentes. Entre os estudos promovidos pela Euro-HD, salienta-se o estudo “REGISTRY – an Observational Study of the European Huntington's Disease Network”, previamente aprovado no CHP, tendo como investigadora responsável a Dra. Marina Magalhães. O “REGISTRY” é um estudo multicêntrico e multi-nacional, observacional e prospetivo, que tem como principais objetivos estudar a história natural da DH e recrutar voluntários para ensaios clínicos. O estudo integra dados demográficos e clínicos, colhidos de forma sistemática e prospetiva, de indivíduos com DH, de indivíduos sem doença portadores da mutação CAG ou em risco de serem portadores da mutação e de indivíduos saudáveis (ex. familiares que não são portadores da mutação), com acesso opcional a amostras biológicas para estudos genéticos (pesquisa da mutação) e de biomarcadores da doença.

A Dra. Marina Magalhães e a Doutora Sara Cavaco têm uma larga produção científica no âmbito da DH, e principalmente no impacto cognitivo que esta patologia apresenta.

Motivações pessoais para a realização do estudo

A conceção e realização de um projeto de investigação clínica são importantes para a formação no âmbito do Mestrado Integrado de Medicina, proporcionando conhecimentos úteis para a futura carreira médica. O tema escolhido para este trabalho reflete o gosto e interesse particular do aluno pela área da Neurologia, permitindo um conhecimento aprofundado sobre a patologia em questão,

uma doença rara sobre a qual ainda há pouco conhecimento, através de uma participação ativa nas atividades desenvolvidas pelo grupo que, no CHP, se dedica ao estudo desta doença.

Metodologia

Revisão da literatura

Para a revisão bibliográfica foram usados motores de busca (Google, PubMed) e outras ferramentas electrónicas para consulta (B-On, OMIM) de artigos científicos de revisão e originais, em português ou inglês, cujo conteúdo incluísse informações sobre a DH, sobre as suas manifestações e sobre o percurso natural da doença. Na pesquisa de artigos publicados em revistas indexadas na MedLine, feita na PubMed, as MeSH words utilizadas foram: “Huntington disease”, “Trail Making Test” e “prodromal”. Foram consultados com particular importância os artigos desenvolvidos directa ou indirectamente pela Dra. Jane Paulsen.

Universo, população e amostra

Universo

Doentes com Doença de Huntington (DH).

População

Doentes com DH seguidos na Consulta de Neurologia do HSA/CHP. Estima-se que sejam seguidos nesta consulta cerca de 70 doentes com DH.

Amostra

Doentes com DH do Serviço de Neurologia do HSA/CHP, que estejam registados no sistema do Euro-HD, até Junho de 2013.

Método de amostragem: não aleatória, por conveniência.

Tamanho estimado da amostra: 70 doentes.

Seleção dos participantes

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

Ser doente da consulta de neurologia do HSA/CHP; ter doença de Huntington ou ser portador de expansão alélica confirmada por teste genético; estar registado no Euro-HD.

Critérios de exclusão

Sem critérios de exclusão.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

O presente projeto é um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter observacional e descritivo, de tipo revisão de série de casos.

Fases do estudo

O estudo será desenvolvido em duas fases:

- a) 1ª Fase – Caracterização demográfica e clínica dos doentes com DH seguidos na consulta de neurologia do CHP;
- b) 2ª Fase – Caracterização neuropsicológica da mesma população e avaliação de possível correlação entre os *scores* do TMT e a variação da capacidade funcional (TFC) da UHDRS.

Material e métodos

Instrumentos de recolha de dados

Serão usados como instrumentos de recolha de dados, os documentos de avaliação clínica usados por rotina na consulta de neurologia do HSA/CHP, e os dados inseridos na plataforma *online* do Registo Euro-HD.

Confidencialidade e anonimização

Será garantida a confidencialidade dos dados. Para efeitos de utilização no estudo de investigação, os dados serão anonimizados. Os processos de colheita e registo de dados serão supervisionados pela orientadora.

Análise de dados

O tratamento estatístico dos dados será feito utilizando a aplicação informática SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Plano de trabalhoTarefas associadas ao projeto*Lista de tarefas*

Nº da tarefa	Designação da tarefa	Data de início	Data de conclusão
1	Redação do projeto	10/2012	03/2013
2	Registo dos dados demográficos e clínicos	04/2013	06/2013
3	Análise estatística dos dados	07/2013	08/2013

Descrição das tarefas

A recolha dos dados será feita através dos registos *online* da plataforma do Euro-HD dos doentes com DH seguidos no HSA/CHP, assim como nos registos clínicos em papel dos mesmos.

Os responsáveis pela inserção dos dados no Euro-HD são a Dra. Joana Damásio, o Dr. Rui Loureiro e a Dra. Joana Fernandes.

A recolha dos dados tem data de início prevista para Abril de 2013 e data de conclusão prevista para Junho de 2013, e será realizada pelo aluno, nas instalações do HSA/CHP, com a supervisão das orientadoras.

Os dados a usar no presente estudo de investigação serão registados de forma anonimizada, e serão analisados estatisticamente, com métodos descritivos (frequências absolutas e relativas; medidas de tendência central, medidas de dispersão), usando a aplicação informática SPSS, tendo-se como objectivo caracterizar clínica e demograficamente a população de doentes seguidos no HSA/CHP.

Calendarização

Duração: Global: 22 meses Planeamento: 11 meses Execução: 11 meses

Datas de início e conclusão:

Global: Setembro de 2012 a Julho de 2014

Planeamento: Setembro de 2012 a Julho de 2013; Execução: Setembro de 2013 a Julho de 2014

Cronograma global das atividades

	ANO LECTIVO 2012/2013													ANO LECTIVO 2013/2014											
Mês	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07		
Escolha área	X	X																							
Integração equipa		X	X																						
Escolha tema assunto			X	X																					
Identificação problemas				X	X																				
Formulação questões					X	X																			
Delineamento hipóteses					X	X																			
Definição objectivos					X	X																			
Revisão bibliográfica				X	X	X	X																		
Concepção estudo				X	X	X	X																		
Redacção proposta					X	X	X																		
Submissão proposta								X																	
Apresentação proposta										X															
Execução projecto									X	X	X		X	X	X	X	X	X	X						
Análise resultados																				X	X				
Apresentação resultados																						X			
Prova dissertação MIM																							X		

Indicadores de produção

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (Junho de 2013)
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (Junho de 2014)

Trabalhos escritos

- Proposta de projecto de investigação (Maio de 2013)
- Dissertação de MIM (Julho de 2014)

Referências bibliográficas

Duyao M, Ambrose C, Myers E, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, Folstein S, Ross C, Franz M, Abbott M, *et al.* Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4(4): 387-392. PMID: 8401587

Harrington DL, Smith MM, Zhang Y, Carlozzi NE, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(6):612-9. doi: 10.1136/jnnp-2011-301732. PMID: 22451099

O'Rourke JJ, Beglinger LJ, Smith MM, Mills J, Moser DJ, Rowe KC, Langbehn DR, Duff K, Stout JC, Harrington DL, Carlozzi N and Paulsen JS. The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease progression to test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33(5): 567-579. PMID: 21302170

Papp KV, Kaplan RF, Snyder PJ. Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: a review. *Brain Cogn* 2011;77(2): 280-291. PMID: 21889251

Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, Guttman M, Nance M, Kiebertz K, Oakes D, Shoulson I, Kayson E, Johnson S, Penziner E; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Arch Neurol*. 2006;63(6):883-90. PMID: 16769871

Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MacDonald M, Beglinger LJ, Duff K, Kayson E, Biglan K, Shoulson I, Oakes D, Hayden M; Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(8): 874-880. PMID: 18096682

Rosenblatt A, Kumar BV, Mo A, Welsh CS, Margolis RL, Ross CA. Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Mov Disord* 2012;27(2): 272-276. doi: 10.1002/mds.24024. PMID: 22173986

Stout JC, Jones R, Labuschagne I, O'Regan AM, Say MJ, Dumas EM, Queller S, Justo D, Santos RD, Coleman A, Hart EP, Dürr A, Leavitt BR, Roos RA, Langbehn DR, Tabrizi SJ, Frost C.

Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(7): 687-694. PMID: 22566599

Vaccarino AL, Anderson K, Borowsky B, Duff K, Giuliano J, Guttman M, Ho AK, Orth M, Paulsen JS, Sills T, van Kammen DP, Evans KR; PREDICT-HD and REGISTRY Investigators Coordinators; An item response analysis of the motor and behavioral subscales of the unified Huntington's disease rating scale in huntington disease gene expansion carriers. *Mov Disord.* 2011;26(5):877-84. doi: 10.1002/mds.23574. PMID: 21370269

Questões éticas

Será garantida a confidencialidade dos dados clínicos usados no âmbito deste estudo de investigação.

Plano financeiro

Orçamento

Não serão realizadas no CHP consultas, internamentos ou exames complementares de diagnóstico específicos do projeto de investigação.

	Custo estimado (€)
Exames complementares de diagnóstico	0,00
Material administrativo (fotocópias, folhas, etc.)	0,00
Impressão de poster para apresentação de resultados	50,00
Inscrição aluno em congresso médico	200,00
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	50,00
TOTAL	€300,00

Financiamento

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

Glossário

Abreviaturas, siglas e acrónimos

CHP, Centro Hospitalar do Porto

DH, Doença de Huntington

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica

HSA, Hospital de Santo António

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica

MIM, Mestrado Integrado em Medicina

SPSS, *Statistical Package for the Social Sciences*

TMT, Trail Making Test

UHDRS, Unified Huntington Disease Rating Scale

UP, Universidade do Porto

Anexos

Lista dos anexos

- Anexo 1: UHDRS, Unified Huntington Disease Rating Scale
- Anexo 2: TMT, Trail Making Test
- Anexo 3: Formulário para registo de dados

Anexo 1

UHDRS, Unified Huntington Disease Rating Scale

A UHDRS é uma ferramenta desenvolvida pelo Grupo de Estudo da Doença de Huntington (HSG, Huntington Study Group), com o objetivo de permitir um registo uniforme das manifestações e do curso clínico da DH. Foi extensivamente testada e validada em numerosos estudos e tem 6 componentes: 1) avaliação motora; 2) avaliação cognitiva; 3) avaliação comportamental; 4) escala de independência; 5) avaliação funcional; 6) capacidade funcional total (Total Functional Capacity, TFC).

Referências: Kiebertz K. Huntington Study Group. The Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Dis* 1996;11:136-142.

University of Calgary/Foothills Hospital, Calgary, Alberta, Canada: Oksana Suchowersky, M.D., Gina Rohs, R.N., Mary Lou Klinek, R.N.

Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, U.S.A.: Christopher Ross, M.D., Frederick W. Bylisma, Ph.D., Neal Ranen, MD, Meeia Sherr, BS, RN

University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada: Michael Hayden, M.D., Lynn Raymond, M.D., Ph.D., Campbell Clark, Ph.D., Berry Kremer, M.D., Ph.D.

APPENDIX 2 HUNTINGTON STUDY GROUP UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE

MOTOR ASSESSMENT

OCULAR PURSUIT (horizontal and vertical)

- 0 = complete (normal)
- 1 = jerky movement
- 2 = interrupted pursuits/full range
- 3 = incomplete range
- 4 = cannot pursue

SACCADE INITIATION (horizontal and vertical)

- 0 = normal
- 1 = increased latency only
- 2 = suppressable blinks or head movements to initiate
- 3 = unsuppressable head movements
- 4 = cannot initiate saccades

SACCADE VELOCITY (horizontal and vertical)

- 0 = normal
- 1 = mild slowing
- 2 = moderate slowing
- 3 = severely slow, full range
- 4 = incomplete range

DYSARTHRIA

- 0 = normal
- 1 = unclear, no need to repeat
- 2 = must repeat to be understood
- 3 = mostly incomprehensible
- 4 = mute

TONGUE PROTRUSION

- 0 = can hold tongue fully protruded for 10 seconds
- 1 = cannot keep fully protruded for 10 seconds
- 2 = cannot keep fully protruded for 5 seconds
- 3 = cannot fully protrude tongue
- 4 = cannot protrude tongue beyond lips

MAXIMAL DYSTONIA (trunk and extremities)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

MAXIMAL CHOREA (face, mouth, trunk and extremities)

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

RETROPULSION PULL TEST

- 0 = normal
- 1 = recovers spontaneously
- 2 = would fall if not caught
- 3 = tends to fall spontaneously
- 4 = cannot stand

FINGER TAPS (right and left)

- 0 = normal ($\geq 15/5$ sec.)
- 1 = mild slowing and or reduction in amplitude (11–14/5 sec.)
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement (7–10/5 sec.).
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movements (3–6/5 sec.).
- 4 = Can barely perform the task (0–2/5 sec.)

PRONATE/SUPINATE-HANDS (right and left)

- 0 = normal
- 1 = mild slowing and/or irregular
- 2 = moderate slowing and irregular
- 3 = severe slowing and irregular
- 4 = cannot perform

LURIA (first-hand-palm test)

- 0 = ≥ 4 in 10 seconds, no cue
- 1 = < 4 in 10 seconds, no cue
- 2 = ≥ 4 in 10 seconds, with cues
- 3 = < 4 in 10 seconds with cues
- 4 = cannot perform

RIGIDITY-ARMS (right and left)

- 0 = absent
- 1 = slight or present only with activation
- 2 = mild to moderate
- 3 = severe, full range of motion
- 4 = severe with limited range

BRADYKINESIA-BODY

- 0 = normal
- 1 = minimally slow (? normal)
- 2 = mildly but clearly slow
- 3 = moderately slow, some hesitation
- 4 = markedly slow, long delays in initiation

GAIT

- 0 = normal gait, narrow base
- 1 = wide base and/or slow
- 2 = wide base and walks with difficulty
- 3 = walks only with assistance
- 4 = cannot attempt

TANDEM WALKING

- 0 = normal for 10 steps
- 1 = 1 to 3 deviations from straight line
- 2 = > 3 deviations
- 3 = cannot complete
- 4 = cannot attempt

COGNITIVE ASSESSMENT

VERBAL FLUENCY TEST (raw score)

SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (raw score)

STROOP INTERFERENCE TEST

- Color Naming (number correct)
- Word Reading (number correct)
- Interference (number correct)

UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE

141

BEHAVIORAL ASSESSMENT

Use the following keys to rate both severity and frequency

<i>Severity</i>	<i>Frequency</i>
0 = absent	0 = almost never
1 = slight, questionable	1 = seldom
2 = mild	2 = sometimes
3 = moderate	3 = frequently
4 = severe	4 = almost always

Sad/Mood: feeling sad, sad voice/expression, tearfulness, inability to enjoy anything.

Low Self-Esteem/Guilt: self blame, self deprecation including feelings of being a bad or unworthy person, feelings of failure.

Anxiety: worries, anticipation of the worst, fearful anticipation.

Suicidal Thoughts: feels life not worth living, has suicidal thoughts, active suicidal intent, preparation for the act.

Disruptive or Aggressive Behavior: threatening behavior, physical violence, verbal outbursts, threatening, foul, or abusive language.

Irritable Behavior: impatient, demanding, inflexible, driven and impulsive, uncooperative.

Obsessions: recurrent and persistent ideas, thoughts or images

Compulsions: repetitive, purposeful, and intentional behaviors.

Delusions: Fixed false beliefs, not culturally shared

Hallucinations: a perception without physical stimulus: Auditory, Visual, Tactile, Gustatory and Olfactory

Does the investigator believe the subject is confused? Yes or No

Does the investigator believe the subject is demented? Yes or No

Does the investigator believe the subject is depressed? Yes or No

Does the subject require pharmacotherapy for depression? Yes or No

FUNCTIONAL ASSESSMENT Yes or No

Could subject engage in gainful employment in his/her accustomed work?

Could subject engage in any kind of gainful employment?

Could subject engage in any kind of volunteer or non gainful work?

Could subject manage his/her finances (monthly) without any help?

Could subject shop for groceries without help?

Could subject handle money as a purchaser in a simple cash (store) transaction?

Could subject supervise children without help?

Could subject operate an automobile safely and independently?

Could subject do his/her own housework without help?

Could subject do his/her own laundry (wash/dry) without help?

Could subject prepare his/her own meals without help?

Could subject use the telephone without help?

Could subject take his/her own medications without help?

Could subject feed himself/herself without help?

Could subject dress himself/herself without help?

Could subject bathe himself/herself without help?

Could subject use public transportation to get places without help?

Could subject walk to places in his/her neighborhood without help?

Could subject walk without falling?

Could subject walk without help?

Could subject comb hair without help?

Could subject transfer between chairs without help?

Could subject get in and out of bed without help?

Could subject use toilet/commode without help?

Could subject's care still be provided at home?

INDEPENDENCE SCALE

Please indicate the most accurate current level of subject's independence (only .0 or .5 selections are acceptable)

100: No special care needed

090: No physical care needed if difficult tasks are avoided

080: Pre-disease level of employment changes or ends; cannot perform household chores to pre-disease level, may need help with finances

070: Self-care maintained for bathing, limited household duties (cooking and use of knives), driving terminates; unable to manage finances

060: Needs minor assistance in dressing, toileting, bathing; food must be cut for patient

050: 24-hour supervision appropriate; assistance required for bathing; eating, toileting

040: Chronic care facility needed; limited self feeding, liquified diet

030: Patient provides minimal assistance in own feeding, bathing, toileting

020: No speech, must be fed

010: Tube fed, total bed care

FUNCTIONAL CAPACITY

OCCUPATION

- 0 = unable
- 1 = marginal work only
- 2 = reduced capacity for usual job
- 3 = normal

FINANCES

- 0 = unable
- 1 = major assistance
- 2 = slight assistance
- 3 = normal

DOMESTIC CHORES

- 0 = unable
- 1 = impaired
- 2 = normal

ADL

- 0 = total care
- 1 = gross tasks only
- 2 = minimal impairment
- 3 = normal

CARE LEVEL

- 0 = full time skilled nursing
- 1 = home or chronic care
- 2 = home

Movement Disorders

Vol. 11, No. 2, 1996, pp. 136–142

© 1996 Movement Disorder Society

Anexo 2

TMT, Trail Making Test

James A, Labovitz S. Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. Psychological Assessment 1995;7:220–221.

Trail Making Test (TMT) Parts A & B

Instructions:

Both parts of the Trail Making Test consist of 25 circles distributed over a sheet of paper. In Part A, the circles are numbered 1 – 25, and the patient should draw lines to connect the numbers in ascending order. In Part B, the circles include both numbers (1 – 13) and letters (A – L); as in Part A, the patient draws lines to connect the circles in an ascending pattern, but with the added task of alternating between the numbers and letters (i.e., 1-A-2-B-3-C, etc.). The patient should be instructed to connect the circles as quickly as possible, without lifting the pen or pencil from the paper. Time the patient as he or she connects the "trail." If the patient makes an error, point it out immediately and allow the patient to correct it. Errors affect the patient's score only in that the correction of errors is included in the completion time for the task. It is unnecessary to continue the test if the patient has not completed both parts after five minutes have elapsed.

- Step 1: Give the patient a copy of the Trail Making Test Part A worksheet and a pen or pencil.
- Step 2: Demonstrate the test to the patient using the sample sheet (Trail Making Part A – *SAMPLE*).
- Step 3: Time the patient as he or she follows the "trail" made by the numbers on the test.
- Step 4: Record the time.
- Step 5: Repeat the procedure for Trail Making Test Part B.

Scoring:

Results for both TMT A and B are reported as the number of seconds required to complete the task; therefore, higher scores reveal greater impairment.

	Average	Deficient	Rule of Thumb
Trail A	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
Trail B	75 seconds	> 273 seconds	Most in 3 minutes

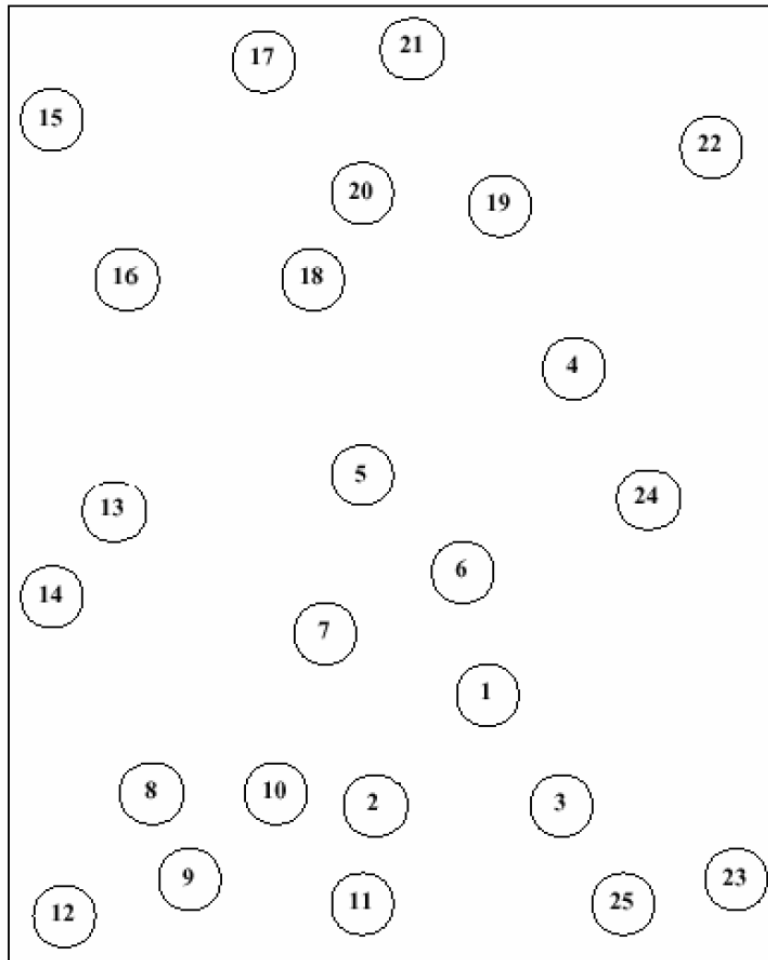
Sources:

- Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987;43(4):402–409.
- Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol.* 1995;17(4):529-535.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.

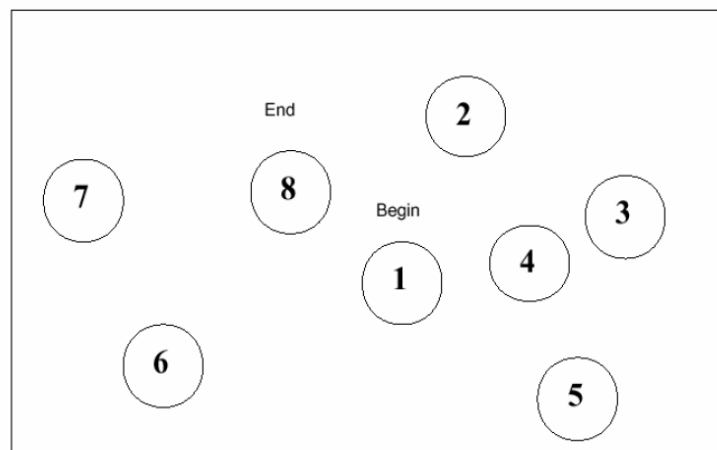
Trail Making Test Part A

Patient's Name: _____

Date: _____



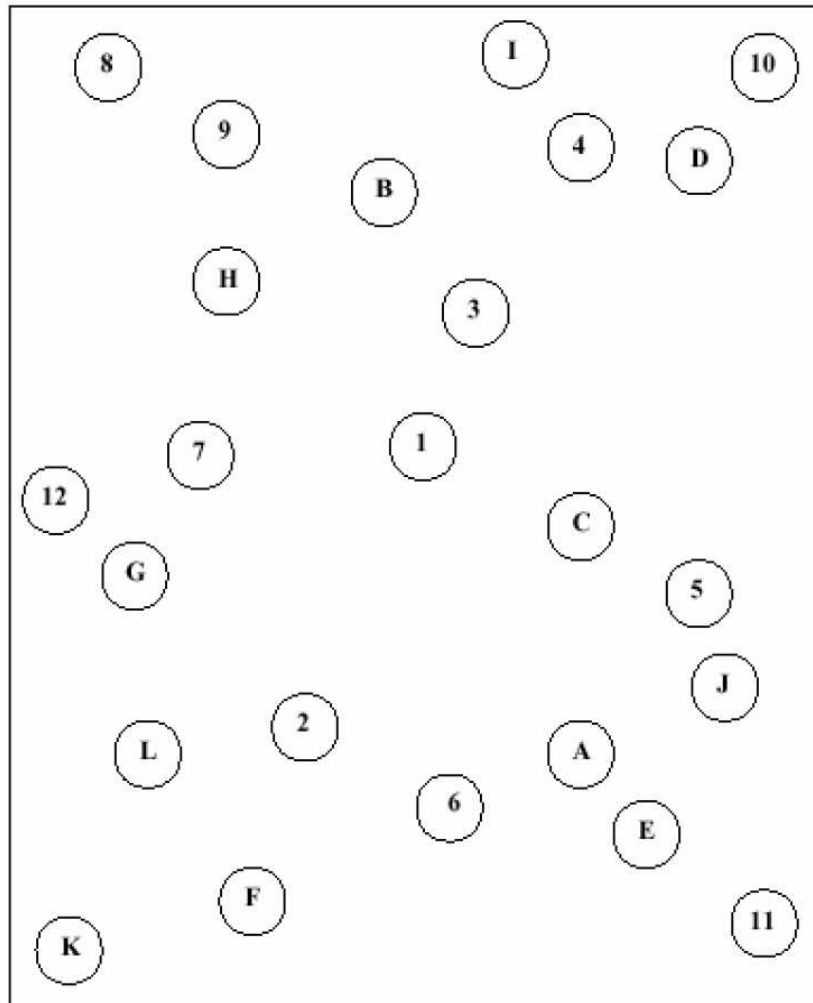
Trail Making Test Part A – *SAMPLE*



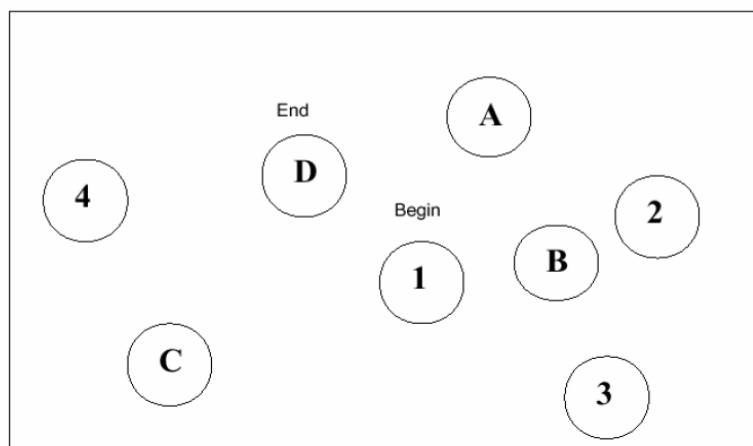
Trail Making Test Part B

Patient's Name: _____

Date: _____



Trail Making Test Part B – *SAMPLE*



Anexo 3

Estudo de investigação: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aluno: Pedro Lima, MIM, 5º ano. Orientador: Dra. Marina Magalhães

Nº processo _____

Código _____



Código _____

Formulário de recolha de dados

Data: __/__/__

Idade: ____ anos

Género: F ☐ M ☐

Avaliação neurológica**UHDRS, *Unified Huntington Disease Rating Scale***

	Pontuação
1) Avaliação motora	
2) Avaliação cognitiva	
3) Avaliação comportamental	
4) Escala de independência	
5) Avaliação funcional	
6) Capacidade funcional total (TFC)	
Pontuação total	

TMT, *Trail Making Test*

	Pontuação	
Parte A		segundos
Parte B		segundos

Adenda

LISTA DE DOCUMENTOS

- Folha de rosto de estudo de investigação.
- Pedidos de autorização (Presidente do Conselho de Administração do CHP, Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP)
- Termos de responsabilidade (Aluno, Orientador, Co-orientador, Regente da DIIC)
- Termos de autorização local (Centros de Responsabilidade, Departamentos, Serviços)
- Carta a solicitar dispensa de consentimento informado

Lista de documentos para**TRABALHOS ACADÉMICOS DE INVESTIGAÇÃO (que conferem grau)**

	Data de entrega (ou NA, não aplicável)	Secretariado (Assinatura)
Documentos comprovativos		
Inscrição em Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento	NA	
Cartas do Aluno, a solicitar autorização institucional		
Presidente do Conselho de Administração	✓	
Presidente da CES	✓	
Diretor do DEFI	✓	
Termos de responsabilidade de Alunos e Orientadores		
Aluno	✓	
Orientador do Projecto	✓	
Supervisor do Projecto, docente responsável pela DIIC	✓	
Termos de autorização local (no CHP)		
Responsáveis por Unidades / Gabinetes / Sectores*	NA	
Directores de Serviço	✓	
Directores / Conselhos de Gestão de Departamentos	✓	
Proposta		
Folha de Rosto do Estudo de Investigação (modelo próprio)	✓	
Proposta de Trabalho Académico de Investigação	✓	
Anexos		
Curriculum Vitae do Aluno	NA	
Termo de Consentimento Informado	NA	
Folheto com informação para dar aos Participantes	NA	
Carta a solicitar dispensa de Consentimento Informado	✓	
Inquéritos / questionários ou guiões de entrevistas	NA	
Formulários para recolha de dados	✓	

SECRETARIADO: Data de conclusão da entrega de documentação

Data ____/____/____

Assinatura _____

Folha de rosto do estudo de investigação

TÍTULO

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação ✓ (Mestrado Integrado em Medicina) ✓

Projecto de Investigação ✓

Ensaio Clínico ☐

Outro ☐ Qual?

VERSÃO

Novo ✓

Modificação / Adenda ☐

Prolongamento ☐

CALENDARIZAÇÃO

Data início: 09/2013

Data conclusão: 03/2014

Prazo a cumprir: 05/2013

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

Pedro Lima, aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP.

Telemóvel: 916159796. E-mail: pedro_lima20@hotmail.com

Orientador do projeto

Marina Magalhães: médica, especialista em neurologia, assistente hospitalar graduada, Serviço de Neurologia, CHP. Telemóvel: 917594643. E-mail: marinajmmagalhaes@hotmail.com

Co-orientador do projeto

Sara Cavaco: neuropsicóloga, técnica superior de Saúde, Serviço de Neurologia, CHP.

Telemóvel: TM. E-mail: saramscavaco@gmail.com

Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Margarida Lima: médica, especialista em imunohemoterapia, assistente hospitalar graduada, Serviço de Hematologia Clínica do HSA/CHP; professora auxiliar convidada do ICBAS/UP; regente da DIIC. Telemóvel: 966 327 115; E-mail: director.defi@hgsa.min-saude.pt

OUTROS INVESTIGADORES

Joana Fernandes: psicóloga, neuropsicóloga, Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano, HSA/CHP; Joana Damásio: médica, neurologista, assistente hospitalar graduada, Serviço de Neurologia do HSA/CHP; Rui Loureiro: médico, interno de neurologia, Serviço de Neurologia do HSA/CHP.

PROMOTOR

O próprio ✓

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS**Unidades, Departamentos e Serviço do CHP**

Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos (DDSNOS): Serviço de Neurologia do CHP

Outras Instituições intervenientes

Nada a referir

CARACTERÍSTICAS do estudo**Alvo do estudo**

Animais ☐ Humanos ☒

Países / Instituições envolvidos

Multinacional ☐ Nacional ☒

Multicêntrico ☐ Institucional ☒

Natureza do estudo

Clínico ☒ Terapêutico ☐

Epidemiológico ☐ Laboratorial ☐

Características do estudo (desenho)

Descritivo ☒ Analítico ☐

Observacional ☒ Experimental ☐

Transversal ☒ Longitudinal ☐

(Retrospectivo ☐ Prospectivo ☐)

Estudo de síntese ☐

Participantes

Existência de grupo controlo: Não ☒ Sim ☐

Seleção dos Participantes: Aleatória ☐ Não aleatória ☒

Estudos observacionais:

Tipo: Caso ☐ Série de casos ☒ Casos-controlos ☐ Coortes ☐ Outro ☐

Estudos experimentais (não se aplica)

Conhecimento: Aberto ☐ Cego ☐ (Duplamente cego ☐)

Ensaio Clínico: Fase I ☐ Fase II ☐ Fase III ☐ Fase IV ☐

Outros aspectos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis Não ☒ Sim ☐

Convocação de doentes / participantes Não ☒ Sim ☐

Consentimento informado Não ☒ Sim ☐ (carta a solicitar dispensa)

Inquéritos / questionários Não ☒ Sim ☐

Entrevistas Não ☒ Sim ☐

Colheita de produtos biológicos Não ☒ Sim ☐

Armazenamento de produtos biológicos Não ☒ Sim ☐

Criação de bancos de produtos biológicos Não ☒ Sim ☐

Realização de exames / análises Não ☒ Sim ☐

Realização de estudos genéticos Não ☒ Sim ☐

Recolha de dados Não ☐ Sim ☒

Criação de bases de dados Não ☒ Sim ☐ (ficheiro Excel anonimizado)

Saída para outras instituições Não ☒ Sim ☐

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 300,00 euros

Financiamento: Interno (CHP) 0,00 euros Externo (Outros) 300,00 euros

Entidades financiadoras: ICBAS/UP (Bolsa alunos da DIIC)

Contrato financeiro em anexo: Não ☒ Sim ☐

INDICADORES

Relatórios de progresso ☐ (periodicidade:____) Relatório final ☐

Outros ☒ Quais? Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Data:

Assinatura do proponente (Aluno):

Pedidos de autorização institucional

Trabalho académico de investigação: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: Pedro Miguel Novais Silva da Costa Lima

Presidente do Conselho de Administração do CHP

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP

Pedro Lima, na qualidade de aluno, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

___/___/___

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Exma. Senhora Presidente do Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Pedro Lima, na qualidade de aluno, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

___/___/___

Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Pedro Lima, na qualidade de aluno, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

___/___/___

Termos de responsabilidade

Trabalho académico de investigação: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: Pedro Miguel Novais Silva da Costa Lima

Aluno

Na qualidade de aluno, comprometo-me a executar o trabalho de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno	Data	Assinatura
Pedro Lima	___/___/___	_____

Orientador do projecto

Na qualidade de orientador, informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar o aluno nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome	Data	Assinatura
Marina Magalhães	___/___/___	_____

CHP, Serviço de Neurologia

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC

Na qualidade de docente responsável pela DIIC / supervisor do aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do trabalho de investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei o aluno, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome	Data	Assinatura
Margarida Lima	___/___/___	_____

Termos de autorização local

Trabalho académico de investigação: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: Pedro Miguel Novais Silva da Costa Lima

Diretores de Serviço

Na qualidade de Diretor de Serviço, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Serviço	Nome do Diretor	Data	Assinatura
Neurologia	Manuel Correia	___/___/___	_____

Directores de Departamento / Centros de Responsabilidade

Na qualidade de Diretor do Departamento, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Departamento	Nome do Diretor	Data	Assinatura
DDSNOS	José Barros	___/___/___	_____

Carta a solicitar dispensa de consentimento informado

Estudo de investigação: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

Exma. Presidente da Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto

Pedro Lima, aluno do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina, realizar o projeto de investigação acima mencionado, no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

Para o referido projeto, que tem como objectivo principal a caracterização demográfica e clínica dos doentes com doença de Huntington seguidos na consulta de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto, serão usados dados dos doentes registados na Euro-HD (estudo “Registry”), previamente aprovado no CHP.